

氏 名	もりやま ひろし 森山 博史		
学 位 の 種 類	博士（薬学）		
報 告 番 号	甲第 1671 号		
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 21 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学 位 論 文 題 目	アルツハイマー病モデルラットを用いた酸棗仁湯の睡眠障害および空間記憶障害改善作用		
論 文 審 査 委 員	（主 査） 福岡大学	教授	岩崎 克典
	（副 査） 福岡大学	教授	金城 順英
	福岡大学	教授	三島 健一

内 容 の 要 旨

【背景・目的】アルツハイマー型認知症患者の睡眠障害は患者の QOL 低下のみならず、家族をはじめとする介護者の負担を増加させる。また、睡眠薬の副作用である前向き健忘や転倒リスクの増加は認知機能低下につながる。したがって、これらの問題点を解決できる薬の探求は臨床貢献度が高いと考えられる。酸棗仁湯は、不眠症に用いられる漢方方剤であり、既存の睡眠導入剤より持ち越し効果や過眠が発現しにくいことが臨床で報告されているが、未だ不明な点が多い。そこで、本研究ではアルツハイマー型認知症モデルラットを用いて酸棗仁湯の睡眠障害および空間記憶障害に対する効果について検討した。また、陽性対照薬はトリアゾラムおよびドネペジルを用いた。

【実験方法】8 週齢の Wistar 系雄性ラットを用いて 4 血管結紮法 (CI: Cerebral Ischemia) と 7 日間 A β (aggregate)脳室内投与により、CI+A β (aggregate)ラットを作製した。酸棗仁湯 (100、300、1000 mg/kg)、トリアゾラム (0.2mg/kg)、ドネペジル (10mg/kg) は虚血後 22 日目から 28 日目に投与した。睡眠の評価は Sleep Sign® (KISSEI COMTEC) の測定器を用い、虚血後 27 日目の 19:00 から 12 時間馴化後、脳波 (EEG) と筋電図 (EMG) を 24 時間 (7:00~19:00 を明期、19:00~翌日 7:00 を暗期) 測定し評価した。脳波測定後、Wake、non-REM、REM、の判定を行い、覚醒と睡眠量を算出した。また、睡眠の質の評価は熟眠の指標である non-REM 睡眠時の δ 波占有率で行った。さらに、中途覚醒の評価は Wake および non-REM 睡眠のステージ移行回数から行った。空間記憶障害はモリス水迷路課題を用いて評価した。空間記憶の獲得は 1 日 3 施行 5 日間とし、記憶の保持の評価は全脳虚血後 28 日目のプラットホーム到達時間および遊泳速度とした。

【結果・考察】CI+A β (aggregate)ラットは non-REM 睡眠量減少、熟眠障害、および中途覚醒を発現するモデルであることが明らかとなった。また、これらの睡眠障害は酸棗仁湯 (1000mg/kg) 投与により改善された。さらに、同モデルラットで発現した空間記憶障害は酸棗仁湯 (1000 mg/kg) 投与により改善された。また、酸棗仁湯投与は遊泳速度に影響しなかったことから、酸棗仁湯投与による運動障害は発現しなかったことが明らかとなった。したがって、酸棗仁湯はアルツハイマー病患者の睡眠障害改善薬として応用可能であることが示された。

審査の結果の要旨

アルツハイマー型認知症患者の睡眠障害は患者の QOL 低下のみならず、家族をはじめとする介護者の負担を増加させる。また、睡眠薬の副作用である前向性健忘や転倒リスクの増加は認知機能低下につながる。したがって、これらの問題点を解決できる薬の探求は臨床貢献度が高いと考えられる。酸棗仁湯は、不眠症に用いられる漢方方剤であり、既存の睡眠導入剤より持ち越し効果や過眠が発現しにくいことが臨床で報告されているが、未だ不明な点が多い。そこで、本研究ではアルツハイマー型認知症モデルラットを用いて酸棗仁湯の睡眠障害および空間記憶障害に対する効果とその作用機序について検討した。

【実験方法】8 週齢の Wistar 系雄性ラットを用いて 4 血管結紮法 (CI: Cerebral Ischemia) と 7 日間 $A\beta$ (aggregate) 脳室内投与により、CI+A β ラットを作製した。酸棗仁湯 (100, 300, 1000 mg/kg)、トリアゾラム (0.2 mg/kg)、ドネペジル (10 mg/kg) は虚血後 22 日目から 28 日目に投与した。睡眠の評価は Sleep Sign® (KISSEI COMTEC) の測定器を用い、虚血後 27 日目の 19:00 から 12 時間馴化後、脳波 (EEG) と筋電図 (EMG) を 24 時間 (7:00 ~ 19:00 を明期、19:00 ~ 翌日 7:00 を暗期) 測定し評価した。脳波測定後、Wake、NREM、REM、の判定を行い、覚醒と睡眠量を算出した。また、睡眠の質の評価は熟眠の指標である NREM 睡眠時の δ 波占有率で行った。さらに、中途覚醒は覚醒および non-REM 睡眠のエピソード出現回数を算出し評価した。空間記憶障害は水迷路課題を用いて評価した。空間記憶の獲得は 1 日 3 施行 5 日間とし、記憶の保持の評価は全脳虚血後 28 日目のプラットホーム初回通過時間、プラットホーム通過回数および遊泳速度とした。酸棗仁湯の睡眠障害に対する改善作用については、ELISA 法を用いて前頭前野の GABA 発現量を評価した。また、酸棗仁湯の空間記憶障害に対する改善作用については、Western blotting 法を用いて海馬の ChAT 発現量を評価した。

【結果・考察】CI+A β ラットは non-REM 睡眠量減少、中途覚醒および熟眠障害を発現するモデルであることが明らかとなった。また、これらの睡眠障害は酸棗仁湯 1000 mg/kg 投与により改善された。さらに、酸棗仁湯 1000 mg/kg 経口投与は CI+A β ラットにおける前頭前野の GABA 発現量を増加させる傾向にあったことから、酸棗仁湯は前頭前野における GABA 発現量の増加を介して NREM 睡眠時間の短縮、中途覚醒の増加、NREM 睡眠持続時間の減少および熟眠障害を改善することが示唆された。次に、同モデルラットで発現した空間記憶障害は酸棗仁湯 1000 mg/kg 投与により改善された。また、酸棗仁湯投与は遊泳速度に影響しなかったことから、酸棗仁湯投与による空間記憶障害改善は運動機能改善によるものではないことが明らかとなった。さらに、酸棗仁湯 1000 mg/kg 経口投与は CI+A β ラットにおける海馬の ChAT 発現量の減少を改善したことから、酸棗仁湯は CI+A β ラットの空間記憶障害を改善した機序のひとつとして海馬における ChAT 発現量の増加を介したアセチルコリン合成増加であることが示唆された。これらのこと

から、酸棗仁湯はアルツハイマー病患者の睡眠障害のみならず認知症改善薬として応用可能であると考えられる。

上記の内容に関して、その独創性・新規性、論文投稿、さらには公聴会での質疑に対する能力を鑑みた上で、本論文は本学薬学研究科の博士学位論文として認定出来ると判断した。